

385302

22 OC



CLASIFICACION  
DE COL A61  
D K

ES

385302

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

a favor de LABORATORIOS MIQUEL, S. A, entidad española,  
domiciliada en Barcelona, calle Viladomat, 71, por "PRO-  
CEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TRISUBSTITUIDOS  
DE ETILENDIAMINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-  
miento para la obtención de derivados trisubstituidos de  
la etilendiamina con propiedades farmacológicas valiosas.

Algunos de estos compuestos actúan sobre el sis-

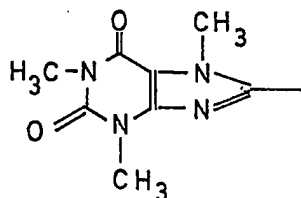
5. tema nervioso central, seguramente a través de los llama-  
dos "receptores de triptamina", es decir, aquellos recep-  
tores sobre los que 5-HT actúa aumentando su actividad.  
En ciertos casos también se puede atribuir el mecanismo a  
una acción sobre los receptores alfa-adrenérgicos (Ann.  
10. Rev. Pharmacol. 4 43).

385302

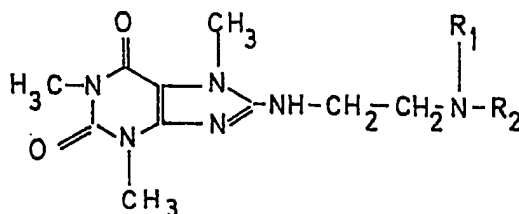


- Los nuevos compuestos presentan, con respecto a sus receptores, las siguientes peculiaridades estructurales resumidas: 1ª.- Un centro básico ionizable, formado por dos nitrógenos cuya distancia ineratómica es de aproximadamente 3,6 A y el cual debe unirse con el polo aniónico del receptor, y 2ª.- Dos estructuras de interacción con el receptor a través de fuerzas de Van der Waals y cuya misión es la de reforzar el enlace amiónico.
- 5.

- De acuerdo con la invención, el centro ionizable es el radical etilendiamino, que ha sido sometido, en sus dos nitrógenos, a las substituciones adecuadas para responder a la segunda de las condiciones mencionadas anteriormente. El substituyente de uno de los nitrógenos se ha mantenido fijo, constituido concretamente por el radical 1,3, 7-trimetil-xantinilo de fórmula
- 10.
- 15.



En el otro nitrógeno se ha llevado a cabo una serie de substituciones bivalentes, según se indica más adelante, de manera que se llega a los compuestos finales de la invención, que responden a la fórmula general:





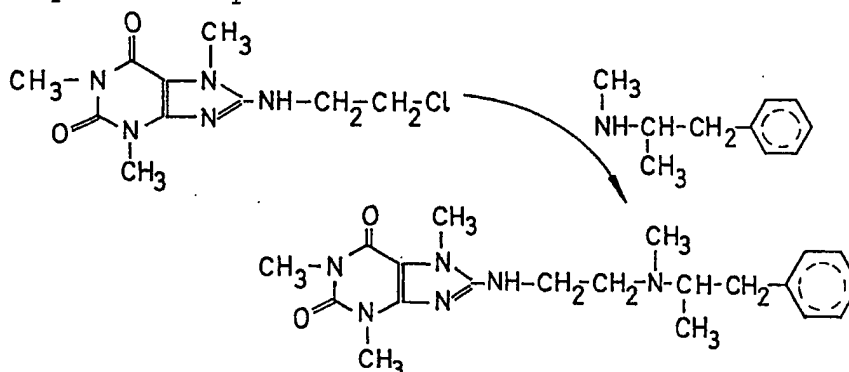
385302

en la cual R1 puede estar formado por un radical alquílico inferior, de 1 a 4 átomos de carbono, alilo o fenilo, y R2 puede significar un radical alicíclico de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena recta, o fenilo, eventualmente substituídos.

5.

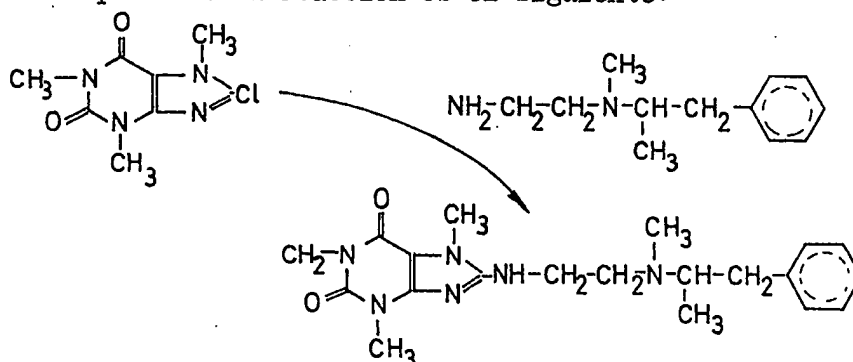
Se llega a los compuestos de la invención por el hecho de hacer reaccionar cantidades equimoleculares de 8-haloetil-aminocafeína con la amina secundaria adecuada para completar la fórmula estructural indicada, en presencia de un captador de haluro de hidrógeno. La reacción responde al esquema:

10.



Un método equivalente al anterior consiste en hacer reaccionar 8-halocafeína con la etilendiamina N,N,N'-trissubstituída adecuada para completar la fórmula final, de manera que se obtiene el clorhidrato del producto final. El esquema de la reacción es el siguiente:

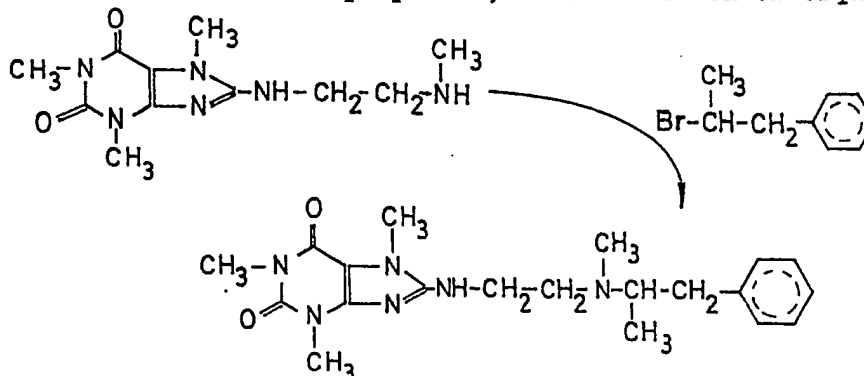
15.



385302



También se llega al mismo resultado haciendo reaccionar 8-(2-metil-aminoetilamino)-cafeína con los haluros de alconilo apropiados, de acuerdo con el esquema:



5. En todos los casos la reacción puede ser llevada a cabo tanto en presencia de disolventes polares como no polares, o bien sin ellos, y los rendimientos obtenidos son generalmente satisfactorios.

10. Las sustancias intermedias precisas para el desarrollo de las síntesis descritas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos generales que se encuentran descritas en la bibliografía química. En el caso de las aminas se ha utilizado los métodos usuales de Leuckart y de alquilación de bases de Schiff debido a las disponibilidades de materias primas.

15. La invención es detallada a continuación mediante los siguientes ejemplos, que son facilitados únicamente a título informativo y no limitativo del alcance de la misma, correspondientes a las reacciones principales del procedimiento.

385302, 22 00



E J E M P L O 1.

d,l-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(2-fenilisopropil)-etilen-diamina clorhidrato. (d,l-Fencamina clorhidrato).

5. Se calienta lentamente 19,2 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(2-fenilisopropil)-etilendiamina y 22,8 g de 8-clorocafeína hasta 160-170°C y se mantiene estos límites de temperatura durante veinte minutos. Se enfría hasta 70°C y se añade 10 veces el peso del producto inicial, de alcohol absoluto. Se enfría y filtra, obteniéndose una sustancia
10. cristalina de punto de fusión 270-280°C. Es de color blanco y sabor amargo, bastante soluble en agua e insoluble en disolventes orgánicos.

E J E M P L O 2 .

15. d,l-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(femilisopropil)-etilendiamina. (d,l-Fencamina base).

20. Se somete a reflujo, durante un periodo de siete horas, una solución de 48 g de N-metil-N-(2-fenilisopropil)-amina en 440 ml de alcohol metílico y 21,8 g de carbonato potásico, con 88,5 g de 8-(2-cloroetilamino)-cafeína. Se filtra el cloruro potásico formado y se enfría la solución. Los cristales formados son filtrados y se obtiene 95 g de un producto de punto de fusión 148-150°C. Se recristaliza de etanol de 96% y se obtiene una sustancia de punto de fusión 150-152°C.

25. Se trata de un producto cristalino, blanco, insoluble en agua y muy soluble en cloroformo, tetracloroetano, dicloroetano, y piridina, algo soluble en metanol, benceno, y etanol, insoluble en éter de petróleo, hexano

385302



y etiléter. Su picrato tiene un punto de fusión de 227-228°C.

E J E M P L O 3.

5. d,l-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(2-fenilisopropil)-etilen-diamina. (d,l-Fencamina base).

Se refluje durante ocho horas 0,25 mol de N<sub>2</sub>-metil-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-etilendiamina con 0,25 mol de bromuro de 2-fenilisopropilo en 700 ml de etanol, junto con 0,15 mol de carbonato potásico anhidro. Se filtra en caliente el producto precipitado, y de los líquidos cristaliza, previa ligera concentración, el producto con un punto de fusión de 152-153°C.

Los ejemplos descritos son representativos de los tres métodos que forman el objeto de la invención. Su equivalencia viene demostrada por el hecho de que los puntos de fusión mixtos, obtenidos de muestras preparadas por los tres métodos, tanto de clorhidrato como de base, son idénticos a las muestras obtenidas en los mismos.

Variando las sustancias de partida para la reacción que aportan a la composición final los radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, se puede obtener toda una serie de especies químicas similares, de acuerdo con la enumeración de la tabla 1 que se indica más adelante. Todos los compuestos indicados en esta tabla han sido obtenidos utilizando el método descrito en primer lugar, a excepción del compuesto VIII que ha sido obtenido por los tres métodos. Los compuestos XXII, XXV y XXVI han sido preparados a fines comparativos, con el objeto de comprobar el efecto que la presencia de un

385302

22



5. centro asimétrico existente en el compuesto VIII produce sobre las propiedades farmacodinámicas de los mismos, En dicha tabla 1 los compuestos finales obtenidos en cada caso y que responden a la fórmula general indicada en la introducción, están identificados por sus fórmulas empíricas, en la columna siguiente a la que representa los substituyentes R2.

10. En la tabla 2 se indica a título de ejemplo la serie de aminas intermedias utilizadas como punto de partida para el procedimiento de la invención, con sus constantes físicas y métodos de obtención.

15. En dichas tablas, las diferentes llamadas tienen los significados siguientes: b) Base; c) Clorhidrato; p) Picrato; +) Levoderivado. El análisis elemental se ha efectuado con los productos en forma básica.

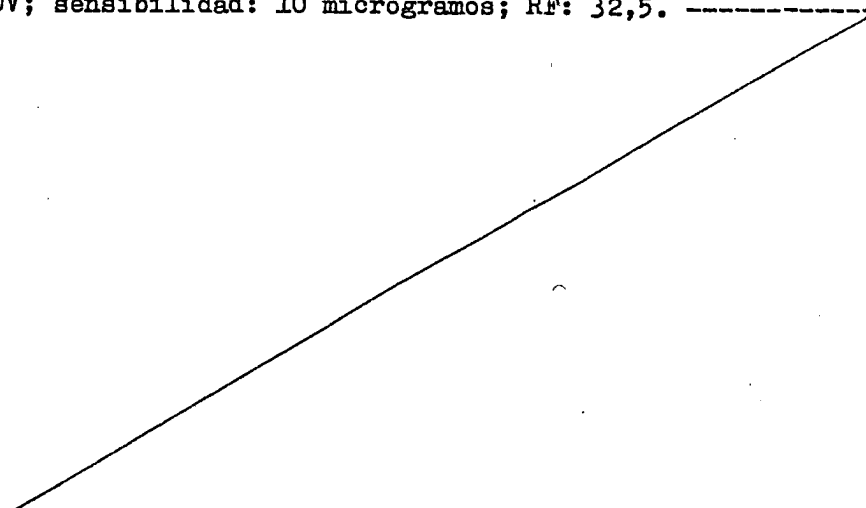
20. Los compuestos de la invención, y particularmente la especie VIII han mostrado, tanto en ensayos con animales como en clínica humana, un elevado coeficiente de actividad frente a determinados estados patológicos, según se explica en la siguiente bibliografía: "Ensayo farmacológico con un Nuevo Derivado de Etilenodiamina", Laboratorios Miquel, S. A., Instituto Miquel de Investigaciones Terapéuticas, S. A. SASTRE LAFARGA: "Estudio Clínico de la Acción del Producto Denominado ST-374; Gaceta Médica Española, nº 510, pag 96, Marzo 1969. FREXES GORDILLO y M. PAYA NICOLAU: "Consideraciones Generales y Resumen de Varios Casos Clínicos Tratados con una Nueva Driba Psicotónica (Fencamina Clorhidrato)", Medicina Española, 61, Abril 1969.



"Drugs of Today", Vol V, nº 3, 1969, pag 88-95.

Los ensayos de espectrometría IR, RMN y UV demuestran asimismo que la especie química VIII, obtenida por los tres métodos es exactamente el mismo producto.

5. Por otra parte, la presencia de un centro asimétrico en este compuesto ha permitido la síntesis de los enantiomorfos correspondientes. El procedimiento de separación se ha llevado a cabo mediante síntesis asimétrica parcial, utilizando la amina de partida ópticamente activa y mediante el método descrito en primer lugar. Para el clorhidrato, la rotación específica ha resultado ser  $[\alpha]_D^{20} = 28,4$  (c = 5, H<sub>2</sub>O).
- 10.

- La separación cromatográfica en capa fina, utilizando una fase fija de Silicagel F254 con espesor de 0,25 mm, y una fase móvil formada por N-butanol - ácido acético - agua (4:5:1), da una longitud de recorrido de 4,51cm, tiempo de recorrido: 2 h 40 min. Revelador: Luz UV; sensibilidad: 10 microgramos; RF: 32,5. -----
- 15.
- 



385302

- 9 -



- 9 -

385302

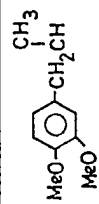
Análisis elemental, %  
Calculado EncontradoT A B L A 1  
Disolvente Punto de  
recristal. Fusión

Form. emp.

R<sub>2</sub>R<sub>1</sub>

Ref

Rendto.



C	H	N
59,43	7,25	18,90
59,02	7,52	18,47

C	H	N
60,23	7,47	18,32
59,78	7,67	18,00

C	H	N
60,99	7,67	17,78
60,37	7,56	17,00

C	H	N
60,99	7,67	17,78
60,22	7,90	17,14

C	H	N
61,70	7,87	17,27
61,20	8,00	16,98

C	H	N
61,70	7,87	17,27
61,20	7,56	16,96

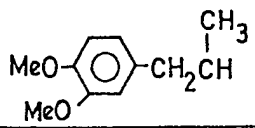
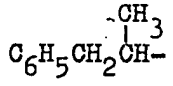
C	H	N
61,25	7,28	17,86
59,88	7,50	17,12

C	H	N
62,47	7,34	21,85
62,40	7,39	21,36

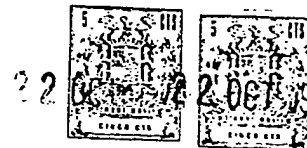
C	H	N
64,36	7,81	20,37
63,70	7,95	19,78

C	H	N
74,04	7,81	20,37
63,70	7,96	19,78

385302

T A B L A					
Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente recristal.	Punto fusión
I	Me		C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	MeOH	213-
II	Et	"	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	125-
III	n-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	126-
IV	Iso-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-
V	n-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	127-
VI	Iso-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	136-
VII	Alil	"	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-
VIII	Me		C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	150-
IX	Alil	"	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	151-
X	Iso-Pr	"	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	178-

-9- Rec



385302

T A B L A 1  
Disolvente Punto de  
recristal. fusión



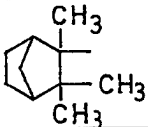
Rendto.

Análisis elemental, %  
Calculado Encontrado

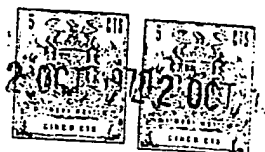
MeOH	213-5°C p	76%	C H N	59,43 7,25 18,90	59,02 7,52 18,47
"	125-9°C b	72%	C H N	60,23 7,47 18,32	59,78 7,67 18,00
"	126-8°C b	80%	C H N	60,99 7,67 17,78	60,37 7,56 17,00
"	125-9°C b	82%	C H N	60,99 7,67 17,78	60,22 7,90 17,14
"	127-30°C b	78%	C H N	61,70 7,87 17,27	61,20 8,00 16,98
"	136-9°C b	84%	C H N	61,70 7,87 17,27	61,20 7,56 16,96
"	125-30°C b	40%	C H N	61,25 7,26 17,86	59,88 7,50 17,12
"	150-2°C b	85%	C H N	62,47 7,34 21,85	62,40 7,39 21,36
"	151-3°C b	82%	C H N	64,36 7,81 20,37	63,70 7,95 19,78
"	178-80°C b	78%	C H N	74,04 7,81 20,37	63,70 7,96 19,78



3-302

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente recristal.	Pun fus
XI	Me	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$	EtOH	227
XII	Me	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$	MeOH	161
XIII	Me	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$	EtOH	300
XIV	Me	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	"	158
XV	Me	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)-$	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$	MeOH	170
XVI			$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	$\text{CHCl}_3 + \text{P. et.}$	243
XVII	Me		$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$	Iso-PrOH	230
XVIII	Et -	Et -	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	MeOH	275
XIX	N-Pr	n-Pr	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$	"	266
XX	n-Bu	n-Bu	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$	EtOH	174

385302



Disolvente recristal.	Punto de fusión	Rndto.	Análisis elemental, %	
			Calculado	Encontrado
EtOH	227-9°C c	75%	C	59,97
			H	7,04
			N	20,98
MeOH	161-5°C b	87%	C	59,52
			H	6,58
			N	20,36
MeOH	161-5°C b	87%	C	63,29
			H	7,58
			N	21,09
EtOH	300°C b	62%	C	63,00
			H	7,43
			N	19,72
EtOH	300°C b	62%	C	56,70
			H	6,51
			N	20,88
"	158-60°C b	75%	C	55,93
			H	6,48
			N	20,12
"	158-60°C b	75%	C	60,65
			H	7,78
			N	23,58
MeOH	170-2°C b	75%	C	60,32
			H	8,24
			N	23,02
MeOH	170-2°C b	75%	C	61,59
			H	7,07
			N	22,68
CHCl <sub>3</sub> +P.et.	243-5°C b	85%	C	61,01
			H	7,12
			N	21,93
CHCl <sub>3</sub> +P.et.	243-5°C b	85%	C	65,33
			H	5,98
			N	20,78
Iso-PrOH	230-3°C b	79%	C	64,78
			H	6,13
			N	20,01
Iso-PrOH	230-3°C b	79%	C	62,65
			H	8,51
			N	20,87
MeOH	230-3°C b	79%	C	62,31
			H	8,74
			N	20,12
MeOH	275-6°C c	85%	C	54,52
			H	7,84
			N	27,25
MeOH	275-6°C c	85%	C	54,01
			H	7,94
			N	27,00
"	266-9°C b	74%	C	57,11
			H	8,38
			N	24,98
"	266-9°C b	74%	C	56,91
			H	8,63
			N	24,27
EtOH	174-6°C b	81%	C	59,31
			H	8,84
			N	23,05
EtOH	174-6°C b	81%	C	59,01
			H	8,97
			N	22,84

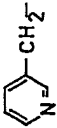

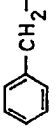
-11-

-11- Bi



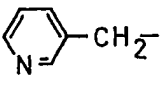
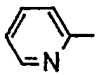
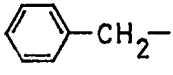
385302

385302

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente recristal	Punto de fusión	Rndto.	Análisis elemental, %	
							Calculado	Encontrado
XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Bz	185-7°C b	74%	C 57,11 H 8,38 N 24,98	56,97 8,36 24,32
XXII	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OH	EtOH	144-5°C b	48%	C 49,39 H 7,10 N 24,69	48,93 7,18 24,12
XXIII	Me		C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	210-2°C b	73%	C 57,12 H 6,48 N 27,43	56,93 6,55 27,01
XXIV			C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	198-205°C b	78%	C 62,98 H 6,00 N 23,37	62,41 6,10 23,30
XXV	Morfolino	-----	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	"	181-3°C b	75%	C 52,16 H 6,87 N 26,07	52,08 6,95 25,80
XXVI	Piperidino	-----	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	198-200°C b	70%	C 56,23 H 7,55 N 26,13	56,12 7,68 26,12

-//-

385302

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente recristal	Pun- fu:
XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Bz	185.
XXII	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OH	EtOH	144.
XXIII	Me		C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	210.
XXIV			C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	198.
XXV	Morfolino	-----	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	"	181.
XXVI	Piperidino	-----	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	198.



22000 1478  
22000 1478  
385302

Disolvente recristal	Punto de fusión	Rndto.		Análisis elemental, %	
				Calculado	Encontrado
Bz	185-7°C b	74%	C H N	57,11 8,38 24,98	56,97 8,36 24,32
EtOH	144-5°C b	48 %	C H N	49,39 7,10 24,69	48,93 7,18 24,12
MeOH	210-2°C b	73 %	C H N	57,12 6,48 27,43	56,93 6,55 27,01
EtOH	198-205°C b	78%	C H N	62,98 6,00 23,37	62,41 6,10 23,30
"	181-3°C b	75%	C H N	52,16 6,87 26,07	52,08 6,95 25,80
"	198-200°C b	70%	C H N	56,23 7,55 26,13	56,12 7,68 26,12



## T A B L A 2

Ref	Método	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rto.	Punto eb. bases	Punto fus. picrato
1	L	Me	MeO	MeO	41%	105/8/1mm	190-4°C
2	L	Et	MeO	MeO	32%	102-5/0,5mm	138-40°C
3	L	Pr	MeO	MeO	29%	113-5/0,7mm	130-3°C
4	L	Iso-Pr	MeO	MeO	38%	102-3/0,5mm	125-8°C
5	L	Bu	MeO	MeO	32%	110/0,5mm	138-9°C
6	L	Iso-BU	MeO	MeO	28%	105/7/0,5mm	129-31°C
7	S	Alil	MeO	MeO	20%	105-8/0,4mm	119-21°C
8	L	$\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH-}$	MeO	MeO	23%	125-30/0,3mm	182-5°C
9	S	Alil	H	H	41%	92/10mm	----
10	L	Iso-Pr	H	H	38%	87-9/10mm	----

- - - - -

- Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características empleadas en la puesta en práctica de la misma y que no alteren su esencialidad, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.
- 5.

- . -

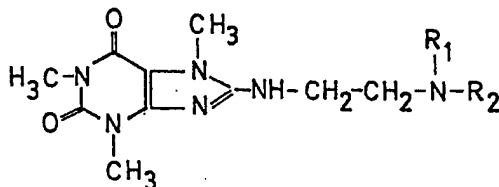
385302



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de derivados trisustituídos de etilendiamina, que responden a la fórmula general:
- 5.



10. en la cual R1 representa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, alilo o fenilo, y R2 un radical alíciclico de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena recta, o fenilo, eventualmente sustituidos, caracterizado esencialmente por el hecho de poner en reacción cantidades
15. equimoleculares de 8-haloetil-aminocafeína con la amina secundaria adecuada para completar la mencionada fórmula general, en presencia de un captador de haluro de hidrógeno.

2. Procedimiento para la obtención de derivados trisustituídos de etilendiamina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 8-halocafeína con la etilendiamina N,N,N'-trisustituída correspondiente al complemento de la fórmula general anterior, de manera que el producto final es obtenido en su forma clorhidrato.
- 20.
- 25.

16/1

385302<sup>220</sup>



3. Procedimiento para la obtención de derivados trisubstituídos de etilendiamina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 8-(2-metil-aminoetilamino)-cafeína con los haluros de alconilo apropiados al complemento de la fórmula general.
- 5.

4. Procedimiento para la obtención de derivados trisubstituídos de etilendiamina.

La presente memoria descriptiva consta de catorce hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 22 de octubre de 1970

LABORATORIOS MIQUEL, S. A.

p.a.

1/2/

PTO 05-2791

Spanish Patent No. 385302

**PROCESS FOR OBTAINING TRISUBSTITUTED ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES**

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
WASHINGTON, D.C. MARCH 2005  
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

---

## PROCESS FOR OBTAINING TRISUBSTITUTED ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES

### Description

/1\*

This invention refers to a process for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives with useful pharmacological properties.

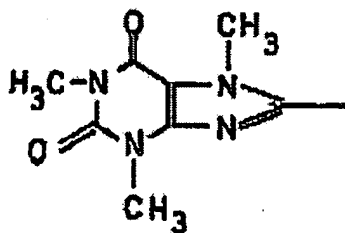
Some of these compounds act on the central nervous system, most likely by way of the so-called "tryptamine receptors," i.e., those receptors on which 5-HT acts by increasing their activity. In some cases, the mechanism may also be attributed to an action on alpha-adrenergic receptors (*Ann. Rev. Pharmacol.* 4: 43).

With respect to their receptors, the new compounds present the following structural characteristics, in summary:

/2

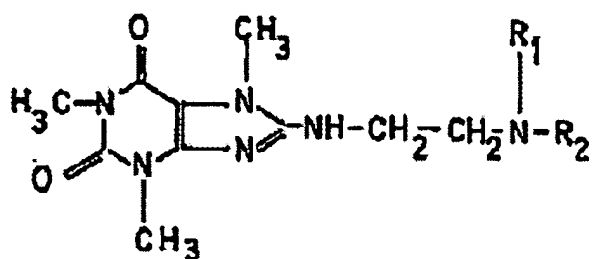
- 1) an ionizable basic center made up of two nitrogens, whose interatomic distance is approximately 3.6 Å and which must bond with the anionic pole of the receptor, and
- 2) two structures of interaction with the receptor by means of Van der Waals forces, and whose purpose is to strengthen the anionic bond.

According to the invention, the ionizable center is the ethylenediamine radical, in which the two nitrogens have undergone the appropriate substitutions to meet the conditions mentioned above. The substituents of one of the nitrogens was fixed, and consists specifically of the radical 1,3,7-trimethyl-xanthinyl with the formula



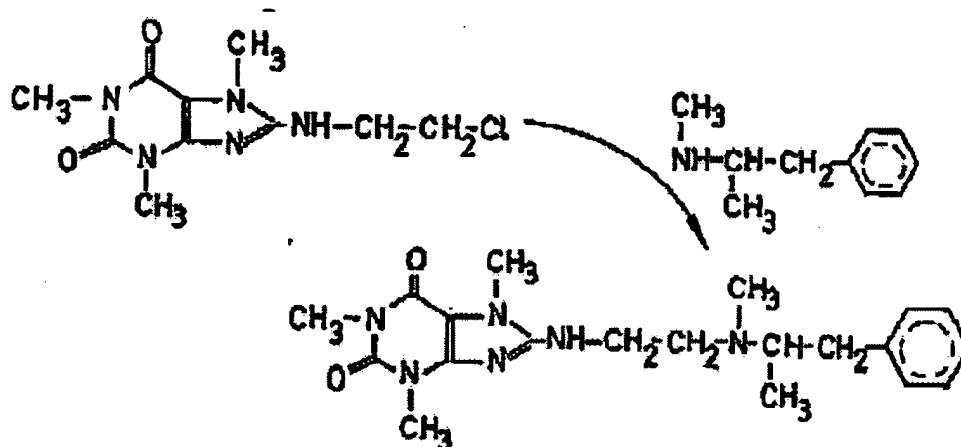
In the other nitrogen, a series of bivalent substitutions occurred, as indicated below, to arrive at the final compounds of the invention, which have the general formula:

\* [Numbers in the margin indicate pagination of the original foreign text.]

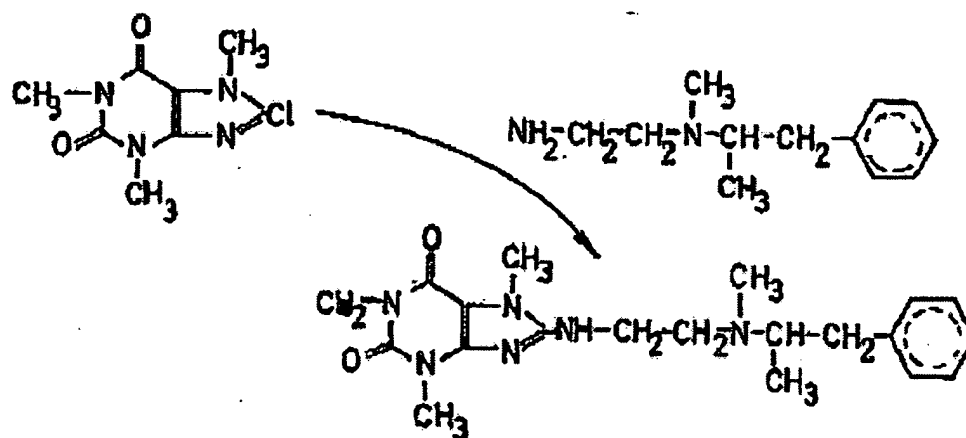


wherein  $R_1$  may be formed by a lower alkyl radical with 1 to 4 carbon atoms, allyl or phenyl, and  $R_2$  may indicate an alicyclic radical with 1 to 4 carbon atoms in its straight chain, or phenyl, optionally substituted. /3

We arrive at the compounds of the invention by causing equimolecular quantities of 8-haloethyl-aminocaffeine to react with the appropriate secondary amine to complete the indicated structural formula in the presence of a hydrogen halide collector. The reaction corresponds to the following diagram:

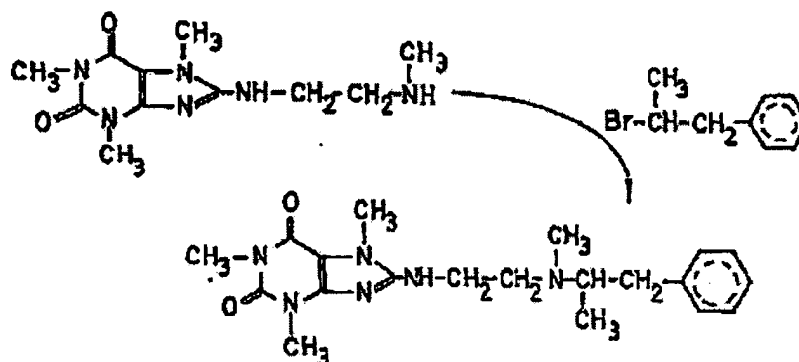


A method equivalent to the previous one consists of causing 8-halocaffeine to react with the appropriate N,N,N'-trisubstituted ethylenediamine to complete the final formula, so that we obtain the hydrochlorate of the final product. The diagram of the reaction is as follows:



We also arrive at the same result by causing 8-(2-methyl-aminoethylamino)-caffeine to react with the appropriate alkenyl halide, according to the diagram:

/4



In all cases, the reactions can be carried out with or without the presence of polar or nonpolar solvents, and the resulting yields are generally satisfactory.

The intermediate substances necessary for the development of the syntheses described can be prepared according to the general methods described in the chemical bibliography. In the case of the amines, we have used the standard methods of Leuckart and of Schiff base alkylation because of the availability of the raw materials.

The invention is detailed below by the following examples of the principal reactions of the procedure. These are provided only for information and do not limit the scope of the invention.

#### Example 1

/5

d,1-N<sub>1</sub>-(8-caffeinyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(2-phenylisopropyl)-ethylenediamine hydrochloride.  
(d,1-fencamine hydrochloride)



Quantities of 19.2 g of N<sub>1</sub>-methyl-N<sub>1</sub>-(2-phenylisopropyl)-ethylenediamine and 22.8 g of 8-chlorocaffeine are heated to 160-170°C, and this temperature range is maintained for 20 minutes. Then it is cooled to 70°C, and 10 times the weight of the initial product, absolute alcohol, is added. This is cooled and filtered, resulting in a crystalline substance with a melting point of 270-280°. It is white and has a bitter taste; it is relatively soluble in water and insoluble in organic solvents.

### Example 2

d,1-N<sub>1</sub>-(8-caffeiny1)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(phenylisopropyl)-ethylenediamine. (d,1-fencamine base)

A solution of 48 g of N-methyl-N-(2-phenylisopropyl)-amine in 440 mL of methyl alcohol and 21.8 g of potassium carbonate with 88.5 g of 8-(2-chloroethylamino)-caffeine is refluxed for a period of seven hours. The potassium chloride formed is filtered and the solution is cooled. The crystals formed are filtered and we obtain 95 g of a product with a melting point of 148-150°C. It is recrystallized with 96% ethanol, resulting in a substance with a melting point of 150-152°C.

This is a white crystalline product that is insoluble in water and highly soluble in chloroform, tetrachloroethane, dichloroethane, and pyridine, somewhat soluble in methanol, benzene, and ethanol, insoluble in petroleum ether, hexane, and ethyl ether. Its picrate has a melting point of 227-228°C.

/6

### Example 3

d,1-N<sub>1</sub>-(8-caffeiny1)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(2-phenylisopropyl)-ethylenediamine. (d,1-fencamine base)

A quantity of 0.25 mol of N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>1</sub>-(8-caffeiny1)-ethylenediamine with 0.25 mol of 2-phenylisopropyl bromide in 700 mL ethanol is refluxed for 8 hours together with 0.15 mol of anhydrous potassium carbonate. The precipitated product is filtered with heat and, after slight concentration, the product is crystallized from the liquids; it has a melting point of 152-153°C.

The examples given are representative of the three methods that make up the object of the invention. Their equivalence is demonstrated by the fact that the mixed melting points obtained from samples prepared by all three methods, both hydrochloride and base, are identical to the samples obtained in these methods.

If we vary the reaction starting substances that bring the R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> radicals into the final composition, we can obtain a whole series of similar chemical species in accordance with the list in Table 1, below. All the compounds indicated in this table were obtained by using the method described first, with the exception of compound XIII, which was obtained by the three methods. The compounds XXII, XXV, and XXVI were prepared for comparison, in order to verify the effect of the presence of an asymmetrical center in compound VIII on their pharmacodynamic

/7

properties. In Table 1, the final compounds obtained in each case that correspond to the general formula indicated in the introduction are identified by their empirical formulas in the column after the one that shows the  $R_2$  substituents.

Table 2 indicates, as an example, the series of intermediate amines used as a starting point for the procedure of the invention, with their physical constants and means for obtaining them.

In these tables, the references have the following significance: b) base; c) hydrochloride; p) picrate; +) levoderivatives. The elemental analysis was performed with both products in basic form.

The compounds of the invention, particularly species VIII, have shown a high coefficient of activity against certain pathological conditions in both animal studies and human clinical practice, as explained in the following bibliography: "Pharmacological testing with a new Ethylenediamine Derivative," Laboratorios Miquel, SA, Instituto Miquel de Investigaciones Terapéuticas, SA, Sastre Lafarga: "Clinical study of the action of the product called ST-374"; *Gaceta Médica Española* No. 510, page 96, March 1969. Frexes Gordillo and M. Paya Nicolau: "General Considerations and Summary of Various Clinical Cases Treated with a New Psychotonic Drug (Fencamine hydrochloride)," *Medicina Española* 61, April 1969. *Drugs of Today*, Vol. V, No. 3 1969, pages 88-95.

The tests of IR spectrometry, NMR, and UV also show that the chemical species VIII, obtained by the three methods, is exactly the same product. On the other hand, the presence of an asymmetrical center in this compound permitted the synthesis of the corresponding enantiomers. The separation process was carried out by partial asymmetric synthesis using the optically active starting amine and by the method described in the beginning. For the hydrochloride, the specific rotation turned out to be  $\alpha_D^{20} = 28.4$  ( $c = 5$ ,  $H_2O$ ).

Separation by thin layer chromatography, using a fixed phase of Silicagel F254 with a thickness of 0.25 mm and a mobile phase formed by N-butanol – acetic acid – water (4:5:1) gives a course length of 4.51 cm, course time: 2 h 40 min. Developer: UV light; sensitivity: 10 micrograms; RF: 32.5.

Table 1\*

385302

- 9 -

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	2	3	4	5	6	7
				Disolvente	Punto de fusión	Rendto.	Analisis elemental	Calculado	Encontrado
I	Me		C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	MeOH	213-9°C b	75%	C H N	59.43 7.26 18.50	59.02 7.52 18.47
II	Et	"	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	125-9°C b	75%	C H N	60.23 7.47 18.32	59.78 7.67 18.00
III	n-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	126-8°C b	80%	C H N	60.99 7.67 17.75	60.37 7.55 17.00
IV	Iso-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	125-9°C b	82%	C H N	60.99 7.67 17.75	60.22 7.50 17.14
V	n-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	127-10°C b	78%	C H N	61.70 7.87 17.57	61.20 8.02 16.90
VI	Iso-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	136-9°C b	84%	C H N	61.70 7.87 17.57	61.20 7.58 16.38
VII	Alil	"	C <sub>24</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	125-30°C b	40%	C H N	61.23 7.28 17.86	59.88 7.50 17.12
VIII	Me		C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	150-2°C b	45%	C H N	62.47 7.34 21.03	62.40 7.39 21.36
IX	Alil	"	C <sub>22</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	131-3°C b	82%	C H N	64.16 7.81 20.37	63.70 7.95 19.78
X	Iso-Pr	"	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	173-80°C b	78%	C H N	74.04 7.81 20.37	63.70 7.56 19.78

385302

- 10 -




Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	2	3	4	5	6	7
				Disolvente	Punto de fusión	Rendto.	Analisis elemental	Calculado	Encontrado
XI	Me		C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	EtOH	227-9°C o	75%	C H N	59.97 6.04 20.98	59.52 6.18 20.36
XII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	MeOH	161-5°C b	87%	C H N	61.23 7.38 21.05	61.00 7.42 15.72
XIII	Me		C <sub>19</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	EtOH	100°C b	62%	C H N	54.70 6.51 20.88	53.93 6.46 20.12
XIV	Me		C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	158-60°C b	75%	C H N	60.69 7.78 23.58	60.12 8.34 23.62
XV	Me		C <sub>19</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	MeOH	170-2°C b	73%	C H N	61.59 7.07 22.40	61.01 7.32 21.93
XVI			C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	CHCl <sub>3</sub> + EtOH	243-9°C b	85%	C H N	62.33 6.88 20.78	64.78 6.13 20.01
XVII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	Iso-PrOH	230-3°C b	79%	C H N	62.69 8.21 20.87	62.31 8.74 20.18
XVIII	Et	Et	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	MeOH	273-6°C o	85%	C H N	54.52 7.84 27.25	54.01 7.94 27.00
XIX	n-Pr	n-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	266-9°C b	74%	C H N	57.11 6.38 24.98	56.51 6.38 24.27
XX	n-Bu	n-Bu	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	EtOH	174-6°C b	81%	C H N	59.31 8.84 23.05	59.01 8.97 22.84

\* [Commas in numbers represent decimal points.]

385302

-11-

- 11 - 12

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp. (1)	Disolvente recristal (2)	Punto de fusión (3)	Rndto. (4)	Análisis elemental, % (5) Calculado (6) Encontrado	
XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub>	285-7° b	74%	57.11 8.36 24.58	56.97 8.36 24.32
XXII	CH <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OH	H <sub>2</sub> OH	244-5° b	48%	49.39 7.70 24.69	48.93 7.18 24.12
XXIII	Me	 -CH <sub>2</sub> -	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	27.0-3° b	73%	57.12 6.45 27.43	56.93 6.55 27.01
XXIV	 -	 -CH <sub>2</sub> -	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> OH	198-205° b	78%	62.98 6.05 23.37	62.41 6.15 23.30
XIV	Morpholine (9)	—	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	"	181-3° b	72%	53.16 6.07 26.07	52.08 5.98 25.80
XVI	Piperidine (10)	—	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	158-200° b	70%	56.23 7.55 26.13	56.12 7.68 26.11

- Key:
- 1 Empirical Formula
  - 2 Recrystallization solvent
  - 3 Melting point
  - 4 Yield
  - 5 Elemental analysis, %
  - 6 Calculated
  - 7 Found
  - 8 Allyl
  - 9 Morpholine
  - 10 Piperidine

Table 2

Ref	① Método	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rto. ②	③ Punto eb. bases	④ Punto fus. picrato
1	L	Me	MeO	MeO	41%	105/8/1mm	190-4°C
2	L	Et	MeO	MeO	32%	102-5/0,5mm	138-40°C
3	L	Pr	MeO	MeO	29%	113-5/0,7mm	130-3°C
4	L	Iso-Pr	MeO	MeO	38%	102-3/0,5mm	125-8°C
5	L	Bz	MeO	MeO	32%	110/0,5mm	138-9°C
6	L	Iso-BU	MeO	MeO	28%	105/7/0,5mm	129-31°C
7	S	⑤ Alil	MeO	MeO	20%	105-8/0,4mm	119-21°C
8	L	$\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH-}$	MeO	MeO	23%	125-30/0,3mm	182-5°C
9	S	⑤ Alil	H	H	41%	92/10mm	—
10	L	Iso-Pr	H	H	38%	87-9/10mm	—

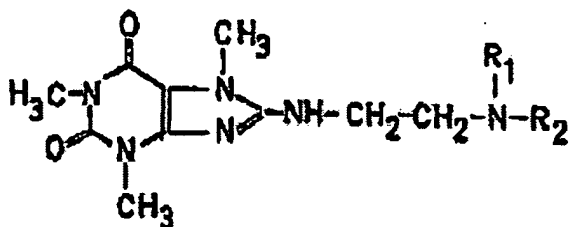
Key: 1 Method  
 2 Yield  
 3 Boiling point, bases  
 4 Melting point, picrate  
 5 Allyl

Additional details and other characteristics used in the implementation of this invention are outside of the scope, and they do not alter its essential nature. This includes the means and equipment used for this purpose, as the whole is included in the spirit of the following claims.

Note

We claim as the object of this patent of invention:

1. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives that correspond to the general formula:



wherein  $R_1$  represents a lower alkyl radical with 1 to 4 carbon atoms, alkyl or phenyl, and  $R_2$  is an alicyclic radical with 1 to 4 carbon atoms in its straight chain, or phenyl, optionally substituted, characterized essentially in that equimolecular quantities of 8-haloethyl-aminocaffeine are made to react with the appropriate secondary amine to complete said general formula, in the presence of a hydrogen halide collector.

2. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives according to Claim 1, characterized essentially in that 8-halocaffeine is made to react with N,N,N'-trisubstituted ethylenediamine corresponding to the complement of the previous general formula, so that the final product is obtained in the form of hydrochloride.

3. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives according to Claim 1, characterized essentially in that 8-(2-methyl-aminoethylamino)-caffeine is made to react with the appropriate alkenyl halides as a complement to the general formula.

4. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives.

/14

L23 ANSWER 34 OF 36 HCAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS

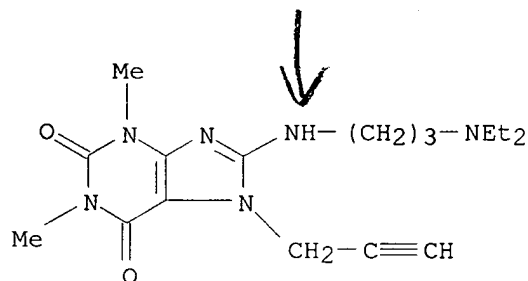
1963:409047 Document No. 59:9047 Original Reference No. 59:1658f-g  
7,8-Substituted theophyllines. Nakanishi, Michio (Yoshitomi  
Pharmaceutical Industries, Ltd.). JP 37004895 19620616 Showa, 2 pp.  
(Unavailable). APPLICATION: JP 19590818.

AB A mixt. of 4.5 g. morpholine, 17 g. 8-bromo-7-propyn-2-yltheophylline, 4.5 g. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and 150 cc. EtOH is refluxed for 7 hrs. to give 8-morpholino-7-propyn-2-yltheophylline, m. 174.degree. (EtOH). Similarly prepd. are the following 7-propyro-2-yl-7-(R-substituted) theophyllines. (R and m.p. given): piperidino, 183.degree.; Et<sub>2</sub>N, 92.degree.; N-methyl-N'-piperazino, 146.degree.; 2-phenylisopropylamino, 234-5.degree.; 3-(2-ethylhexyloxy)propylamino, 136-7.degree.; 3-diethylaminopropylamino, 184-5.degree.; .gamma.-[.beta.-(.beta.-hydroxyethoxy)ethoxy]propylamino, 151.degree.; .gamma.-morpholinopropylamino, 156.degree.. The compds. are useful as diuretics and cardiotonics.

IT 98147-52-5, Theophylline, 8-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-7-(2-propynyl)-  
(prepn. of)

RN 98147-52-5 HCAPLUS

CN Theophylline, 8-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-7-(2-propynyl)- (7CI) (CA INDEX NAME)



L23 ANSWER 35 OF 36 HCAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS

1963:33375 Document No. 58:33375 Original Reference No. 58:5670g-h, 5671a-e  
Caffeine-8-alkylene diamines. Klosa, Josef (Privat-Lab., Berlin  
Zehlendorf, Germany). J. Prakt. Chem., 18, 97-106 (Unavailable) 1962.

AB The title compds. were prepd. by reaction of 8-chloro- or 8-bromocaffeine (I or II) and alkylenediamines or by treatment of 8-(.beta.-chloroalkyl)alkylamino- or aminocaffeine with primary or secondary bases. 8-(.beta.-Hydroxyethyl)aminocaffeine (10 g.) was added in portions to 10 ml. SOCl<sub>2</sub>, the mixt. heated 20-30 min. on a steam bath, and washed many times with refluxing C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> to give 11 g. 8-(.beta.-chloroethyl)aminocaffeine (III), m. 225-7.degree. (MeOH). Similarly, 50 g. 8-(.gamma.-hydroxypropyl)amino-caffeine and 100 ml. SOCl<sub>2</sub> gave 55 g. 8-(.beta.-chloropropyl)aminocaffeine (IV), m. 210-12.degree. (EtOH), and 40 g. 8-(.beta.-hydroxyethyl)-methyaminocaffeine and 40 ml. SOCl<sub>2</sub> refluxed 2 hrs. and then n<sub>2</sub>poured onto ice and neutralized with dil. NH<sub>3</sub> gave 8-(.beta.-chloroethyl)methyaminocaffeine (V). I (22 g.) and 23 g. Et<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> were rubbed together, heated to 140.degree. to effect soln., and then refluxed 20 min. at 150-70.degree.. The mixt. was cooled, dissolved in hot EtOH, cooled, and filtered and the crystals dissolved in EtOH, treated with HCl-EtOH, and then with double the vol. of Et<sub>2</sub>O to give 80% N,N-diethyl-N'-(caffein-8-yl)ethylenediamine hydrochloride, m. 288-90.degree.; free base m. 186-8.degree. (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-petr. ether); methobromide m. 230.degree.. I (44 g.) and 42 ml. Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> heated a few min. at 160-70.degree. gave a mixt. which soon solidified and was